

2024年8月30日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

医薬品探索に重要な三員環構造に 立体選択的な修飾を施す新手法を開発 三員環の内外の三連続不斉中心の制御を可能に

【発表のポイント】

- 三つの炭素原子が環状に結合したシクロプロパン骨格（三員環構造）は、さまざまな医薬品や生理活性物質に含まれる重要な化合物群です。
- このシクロプロパン環に対して、環の内外に三つの連続した不斉中心^(注1)を新たに形成しながら置換基を導入する手法の開発に成功しました。
- 本手法は新たなシクロプロパン誘導体への合成ルートを提供し、低分子創薬研究への貢献が期待されます。

【概要】

三角形型の特徴的な構造を持つシクロプロパン骨格は、低分子医薬品の開発において重要な役割を果たしており、特にキラルな類縁体を含む様々な類縁体の合成手法の開発が求められています。しかし、シクロプロパン誘導体の合成において、環の内外に連続した三つ以上の不斉中心を精密に制御しながら構築する方法は未開拓でした。

東北大学大学院薬学研究科の吉戒直彦教授、金本和也助教、築地健人大学院生と奈良女子大学の松本有正准教授からなる研究グループは、三員環アルケンであるシクロプロペンに対する有機亜鉛種の付加反応によって、環の内外に連続した三つの不斉中心を持つシクロプロパン誘導体を立体選択的に合成する方法の開発に成功しました。これらの誘導体は、シクロプロパン環を含んだ医薬品や農薬の候補化合物としての利用が見込まれます。

本成果は、これまで合成が難しかった新たなシクロプロパン類縁体の立体選択的な合成を可能にし、創薬化学や有機合成化学における波及効果が期待されます。

本研究結果は2024年8月6日付で、ドイツ化学会の国際誌 *Angewandte Chemie International Edition* にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

シクロプロパン骨格はそのユニークな三次元的構造から、低分子創薬において重要な構造要素として注目を集めています。また、三角形型の構造が持つ大きな環ひずみの解消を駆動力とした、炭素-炭素結合の切断を伴った様々な変換反応が可能である点から、有機合成化学においても重要な中間体として利用されています。そのため、様々な置換基を有するシクロプロパン類縁体を、立体化学の制御も含めて精密に合成する手法の開発は、創薬化学や有機合成化学における重要な課題の一つとされてきました。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の吉戒直彦教授、金本和也助教、築地健人大学院生と奈良女子大学の松本有正准教授からなる研究グループは、プロキラル^(注2)な三員環アルケンであるシクロプロペンに対する有機亜鉛種の付加反応によって、高度に官能基化されたシクロプロパン誘導体を立体選択的に合成する手法の開発に成功しました(図1)。この付加反応における有機亜鉛種は、シクロプロパノール、ジエチル亜鉛、および触媒量のN-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)^(注3)から反応系中で過渡的に発生する「エノール化ホモエノラート」^(注4)(図2)であり、この化学種がプロキラルな求核剤として働くことで、シクロプロパン環にアルケンとヒドロキシ基を備えた置換基であるヒドロキシアシル基を導入するとともに、新たに環の内外に三つの連続した不斉中心を生成します。本反応ではこれらの不斉中心の相対立体配置を完全に制御することが可能で、生成物を単一のジアステレオマー^(注5)として与えます。さらに、キラルなNHCを用いることでエナンチオマー^(注6)の選択的な形成も達成されました(図3)。生成物に含まれるアルケンとヒドロキシ基、加えてシクロプロパン環は反応性に富んでいるため、これらに化学変換を施すことでさらに多様な化合物へと導くことも可能です。また、反応機構に関する検討の結果、NHCは、亜鉛に対する配位子として、この反応の律速段階となっているエノール化ホモエノラートの生成を劇的に促進するとともに、そのシクロプロペンに対する付加反応の立体選択性を制御していることがわかりました。

今後の展開

本手法は高度に官能基化され、ユニークな三次元的特徴をもつシクロプロパン誘導体の立体選択的な合成ルートを提供することで、低分子創薬研究への貢献が期待されます。また、今回の反応の反応活性種であるエノール化ホモエノラートは、シクロプロペン以外の様々な有機化合物に対しても同様の付加反応を起こす可能性を秘めており、その前駆体となるシクロプロパノールは容易に入手可能で安定な化合物です。したがって、今回の研究は、シクロプロパノール

ルの有機合成における用途を新たに開拓したものと いえます。発見の鍵となった亜鉛と NHC の組み合わせをさらに詳しく調べていくことで、さらに多様な未知のキラル化合物群の合成が可能になり、創薬に重要なケミカルスペース^(注7)を一挙に拡大できるものと期待されます。

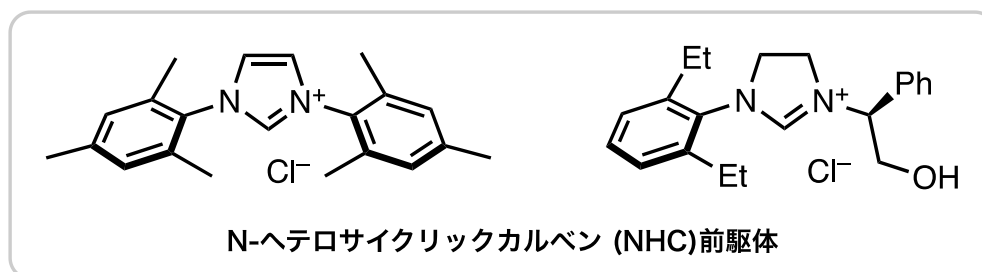
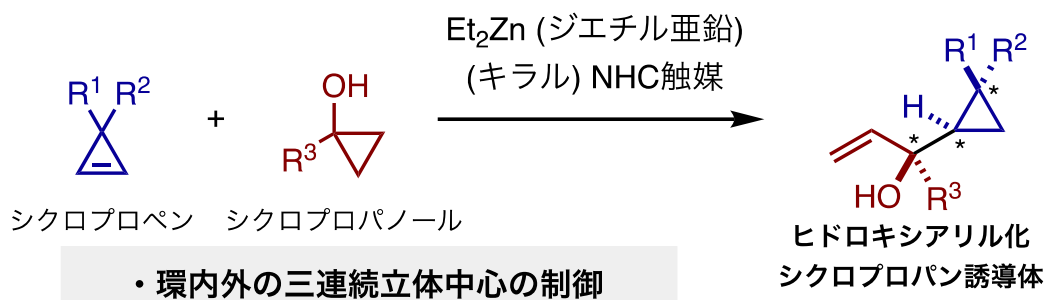


図 1. 本研究：三つの不斉中心をもつシクロプロパン誘導体の立体選択的な合成法

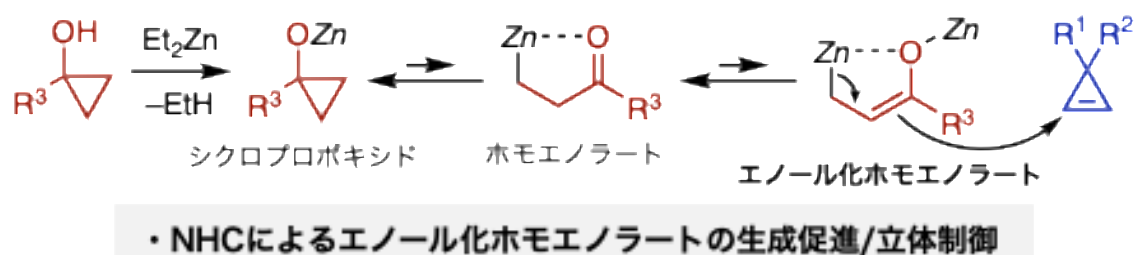


図 2. 本研究の推定反応機構

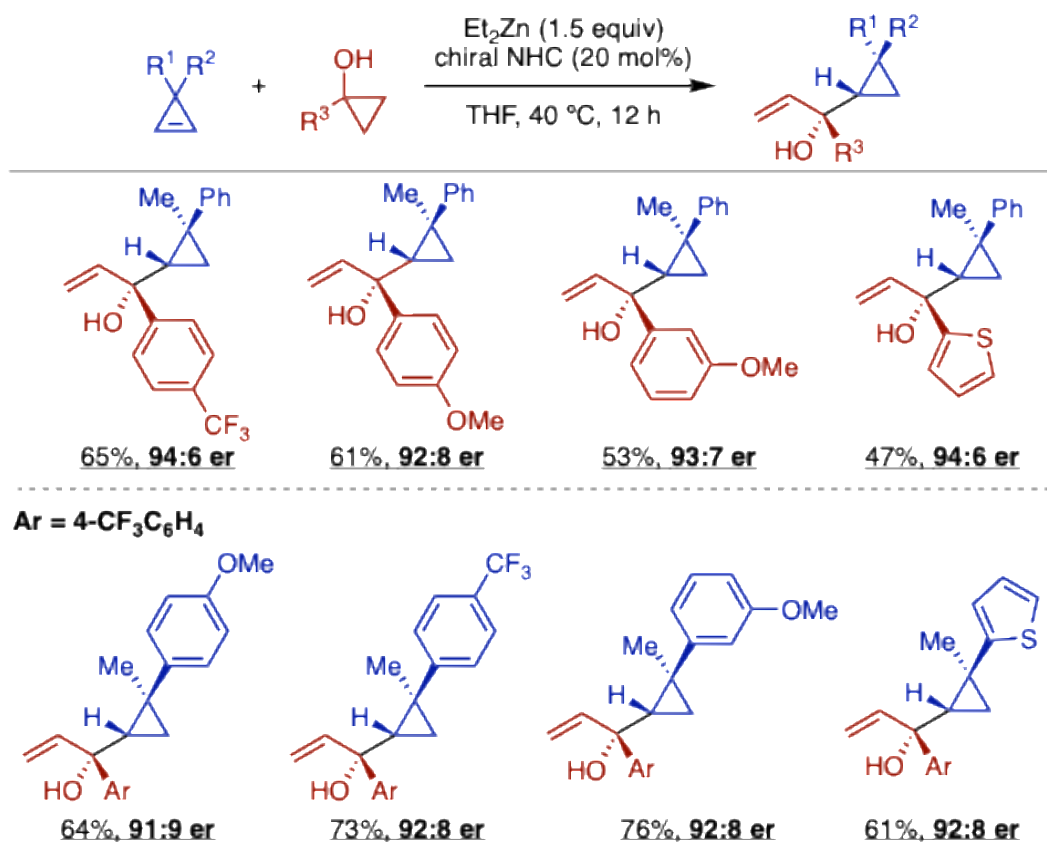


図 3. 本研究で合成したキラルシクロプロパン誘導体の一部の例

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (JP20K23375、JP24H01833 (グリーン触媒科学)、JP22K14687、JP22K05254)、武田科学振興財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)、高橋産業経済財団、ノバルティス科学振興財団、薬学研究奨励財団、小林財団および公益財団法人野口研究所の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 不斉中心：分子のキラリティーを生じさせる原子のことで、特に、四つの異なる原子または置換基の結合した炭素のことを指す。
- 注2. プロキラル：キラリティーを持たない分子が、化学反応によってキラリティーを持つ分子を与える場合、もとのキラリティーを持たない分子のことをプロキラルな分子であるという。
- 注3. N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC)：炭素周りに6電子しか持たない二価化学種であるカルベンが、隣接する窒素原子によって安定化された環状の化学種のことを指す。一般的に、塩酸塩を前駆体として用い、その

脱プロトンを介して反応系中で発生させることが多い。

注4. エノール化ホモエノラート：シクロプロパノールをジエチル亜鉛と反応させると、脱プロトンによって亜鉛シクロプロポキシドが生成する。このシクロプロポキシドは、三員環が開裂し、カルボニル基の β 位（二つ隣の）炭素上に亜鉛が結合したホモエノラートと平衡の関係にある。研究グループでは、ホモエノラートがさらに α 位炭素の脱プロトンを起こすことで新たに生成する化学種を指して、エノール化ホモエノラートと称している。

注 5,6. ジアステレオマー・エナンチオマー：エナンチオマーとは、互いに鏡像の関係にある異性体のことを指す。ある構造がその鏡像に相当する構造と重ね合わせることはできない性質をキラリティーとよび、キラリティーを持つ分子の実像と鏡像の関係にある二つの立体異性体を互いにエナンチオマーであるという。ジアステレオマーとは、エナンチオマーではない立体異性体のことを指す。分子式や化学結合の様式は等しいが、平行移動や回転操作によって重ね合わせることはできない化合物をいう。

注 7. ケミカルスペース：理論上存在しうるすべての化合物の集合を指す概念である。実際の研究開発では、化学的に合理的であり合成可能な分子や化合物の集合を指すことが多く、その中から新しい医薬品や材料の発見が期待される。

【論文情報】

タイトル：Stereoselective Hydroxyallylation of Cyclopropenes with Cyclopropanols via NHC Catalysis of Transient Organozinc Species

著者：Kento Tsukiji, Arimasa Matsumoto, Kazuya Kanemoto,* Naohiko Yoshikai*

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 吉戒直彦、助教 金本和也

掲載誌：Angewandte Chemie International Edition

DOI：10.1002/anie.202412456

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202412456>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 吉戒直彦

TEL: 022-795-6812

Email: naohiko.yoshikai.c5@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp